FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N° 769

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe GURWIC

Né le 9 Mars 1939, au Havre (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196 6

Epuisement d'effet du traitement oral du diabète sucré et contributions à l'étude clinique du D.B.I.-I.R. ou Phényl-Ethyl-Biguanide retard

Président : M. DOMART, Professeur

PARIS — 1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544324_0082

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe GURWIC

Né le 9 Mars 1939, au Havre (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Epuisement d'effet du traitement oral du diabète sucré et contributions à l'étude clinique du D.B.I.-I.R. ou Phényl-Ethyl-Biguanide retard

Président : M. DOMART, Professeur

PARIS — 1966

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Georges BROUET

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie et cytologie path.	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie et virologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
	Polonovski (J.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Denoix (P.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Génétique fondamentale	Lejeune (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Coury (Ch.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
	Kuss (R.)
	Verne (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
	Péquignot (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	N...
Pharmacologie	Cheymol (J.)
	Levy (Mlle J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Nezeloff (Ch.)
Bactériologie	Barbier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Dreyfus (J.-Cl.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Histologie	Coujard (R.)
Parasitologie	Larivière (M.)

Pathologie expérimentale	Loeper (J.)
	Richet (G.)
Physiologie	Dejours (P.)
	Scherrer (J.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
	Roucayrol (J.-Cl.)
	Tubiana (M.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— cardiol. (Boucicaut)	Lenègre (J.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) - *Beaujon :* N... - *Cochin :* Leger (L.) - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) - *Saint-Antoine :* Gosset (J.) - *Salpêtrière :* Sicard (A.) - *Tenon :* Olivier (Cl.)	
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Foch)	Padovani (P.)
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	Duperrat (F.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
— Génét. médic. (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Bernard (J.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)
— médicales : *Bicêtre :* Deparis (M.) - *Broussais :* Milliez (P.) - *Cochin :* Brouet (G.) - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) - *Lariboisière :* Sèze (S. de) *Pitié :* Dreyfus (G.) - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.) - *Saint-Antoine :* Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Debray (Ch.)
— médecine infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)

	MM.
Cliniques :	
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladie de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) - *Saint-Antoine :* Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Offret (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	Bregeat (P.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
— pédiatrie	Mozziconacci (P.)
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	Thieffry (S.)
— pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— traumat. et orthopédique (R.-Poincaré)	Judet (R.)
— urologique (Cochin)	Aboulker (P.)
— urologique (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	Laplane (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	Domart (A.)
— (Lariboisière)	Bouvrain (Y.)
— (Pitié)	Rambert (P.)
— (Rothschild)	Wolfromm (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	Poilleux (F.)

b) Professeurs a titre personnel :

Hématologie	André (R.)
	Bousser (J.)
Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.)
Médecine : Azerad (E.); Bour (H.); Grossiord (A.); Lambling (A.); Launay (Cl.); Payet (M.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).	
Neuro-chirurgie	Le Beau (J.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Neuro-psychiatrie	Pichot (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	Maduro (R.)
Pédiatrie	Polonovski (Cl.)
	Royer (P.)
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
	Meyer (A.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	Cabrol (Ch.)
Anatomie pathologique	Gouygou (Ch.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie	Christol (D.)
Biochimie médicale	Cartier (P.)
	Gonnard (P.)
Biologie médicale	Hartmann (L.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.)
Maladies infectieuses	Dupont (V.)
Physique médicale	Coursaget (J.)
	Gremy (F.)
Physiologie	Girard (Fr.)
Stomatologie	Chaput (Mme A.)
Thérapeutique	Chassagne (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. Haudduroy (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : Rudler (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique .. .. Schwartz (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. Lena (J.).
Conseillers administratifs : Mlle Chaintreuil (G.), M. Faye (R.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur Hahn (A.).

Conservateurs : Mlles Dumaitre (P.), Laurent (H.), Le Noir (G.).
Bibliothécaires : Mmes Contet (J.), Forget (F.), Mlles Durozoy (M.-F.), Roberge (D.), Docteur Schiller (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

et A MA FILLE

A MA GRAND'MERE

A MES PARENTS

et BEAUX-PARENTS

UNIV.
LEIDEN

A Monsieur le Professeur DOMART

Professeur de Séméiologie Médicale

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a accepté de présider cette thèse, qu'il reçoive ici notre respectueuse reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le Professeur SCHRUB

Qui nous a inspiré ce sujet et
guidé tout au long de ce travail,
qu'il trouve ici l'expression de
ma reconnaissance respectueuse.

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE DE ROUEN

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE ROUEN

En particulier

Monsieur le Docteur DELAPORTE

Monsieur le Docteur DUPREY

Monsieur le Docteur FLOURENS

Monsieur le Professeur JOUANNEAU

Monsieur le Docteur PARIS

Monsieur le Docteur PETIT

Monsieur le Professeur POTEZ (in memoriam)

Monsieur le Docteur RAMBERT

Monsieur le Professeur SCHRUB

Monsieur le Docteur VAUDOUR

Qu'ils trouvent ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance
en témoignage de leur enseignement.

EPUISEMENT D'EFFET DU TRAITEMENT ORAL DU DIABETE SUCRE ET CONTRIBUTIONS A L'ETUDE CLINIQUE DU D.B.I. - I.R. OU PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD

-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

L'épuisement d'effet du traitement oral du diabète sucré auquel est consacré la première partie porte sur un groupe de 40 malades : 35 ayant été initialement traités par des sulfamides, 5 par des biguanides; il nous a paru intéressant d'étudier la durée d'efficacité du traitement oral et ses modalités; dans quelle mesure lors de l'épuisement d'effet du traitement initial une autre modalité de traitement oral en particulier association sulfamide-biguanide permettait de reculer l'échéance de l'emploi de l'INSULINE et pour ces deux groupes de malades quels sont les facteurs qui ont motivé le succès ou l'échec de ces traitements.

L'importance et l'emploi thérapeutique croissant des biguanides dont nous verrons l'efficacité soit en association avec les sulfamides comme dans la première partie, soit seule ou dans des indications plus particulières comme dans la deuxième partie retiendra notre attention, et plus particulièrement à propos de 44 observations les résultats du traitement par le D B I - I R ou PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD encore appelé PHENFORMINE.

I - PARTIE

EPUISEMENT D'EFFET DU TRAITEMENT ORAL DU DIABETE SUCRE

C'est dans cette optique exclusivement que nous avons recueilli les observations de 40 diabétiques suivis par nous ou qui nous ont été adressés.

Il s'agit de 35 diabétiques primitivement traités par les sulfamides et de 5 traités initialement par les biguanides ; la différence de proportion des observations entre ces deux groupes s'expliquent à notre sens par le fait que l'emploi des biguanides en thérapeutique est plus récent que celui des sulfamides.

Il n'est nullement question d'étudier ici des malades qui ont et qui sont restés équilibrés.

Certes nos malades ont été équilibrés, c'est ce que nous exprimerons sous le terme de "glycémie d'équilibre" qui est la moyenne des glycémies pendant cette période d'efficacité thérapeutique mais au bout d'un certain temps l'épuisement d'effet a joué; et le terme "glycémie de déséquilibre" correspond au chiffre de la glycémie qui a motivé un changement de thérapeutique.

Il nous a paru intéressant pour ces deux groupes de malades d'étudier la durée d'efficacité du traitement oral et ses modalités, de comparer les facteurs qui ont pu les influencer et d'étudier également si une autre modalité de traitement oral était capable de reculer l'échéance de l'emploi de

l'INSULINE au moment de l'épuisement d'effet du traitement initial. Par exemple il nous est arrivé de pouvoir rééquilibrer avec une association sulfamide-biguanide des malades que le traitement sulfamide seul n'équilibrait plus; mais certains de ces malades équilibrés par cette association sulfamide-biguanide se sont déséquilibrés et ont dû être traités par l'INSULINE nous avons relevé pour ces groupes de malades les différents facteurs qui motivaient le succès ou l'échec de ces thérapeutiques.

TABLEAU 1

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	SULFAMIDE UTILISE	DUREE (mois)
1	D	F	28	1,22	2,02	Diabinèse	5
2	L	F	56	1,26	2,40	Glucidoral	57
3	R	F	38	1,36	2,12	Dolipol	3
4	C	F	56	1,24	1,90	Glucidoral + Dolipol	23
5	A	H	40	1,35	1,95	Glucidoral + Dolipol	14
6	B	H	53	1,37	2,60	Glucidoral	27
7	L	H	67	1,82	1,88	Dolipol	1
				1,30	2,07	Glucidoral	11
8	A	H	39	1,23	1,94	Glucidoral	3
9	G	H	64	1,30	2,25	Dolipol	5
				1,05	2,10	Glucidoral	25
10	A	F	71	1,30	2,72	Glucidoral	51
11	B	F	41	1,28	2,12	Glucidoral	16
12	D	F	72	2,08	3,04	Glucidoral	2
				1,30	2,82	Dolipol	16
13	E	H	61	1,30	2	Glucidoral	60
14	M	F	59	1,15	2,40	Glucidoral	23
15	B	H	53	1,36	2,47	Glucidoral	14
16	T	H	60	0,98	1,99	Glucidoral	11
				1,30	1,88	Glucidoral + Diabinèse	11
17	M	F	68	1,30	1,95	Glucidoral	47
18	D	H	62	1,30	1,99	Glucidoral	11
				1,30	1,88	Glucidoral + Diabinèse	11
19	E	F	59	1,20	1,95	Glucidoral	29
20	M	F	60	1,05	2,75	Glucidoral	20
21	G	H	61	1,30	2	Dolipol	16
				1,40	1,80	Glucidoral	12
22	R	H	65	1,36	2,18	Glucidoral	44
23	N	H	62	1,21	2,53	Glucidoral	3
				1,17	1,69	Dolipol + Isodiane	28
				0,85	1,78	Glucidoral	24
				1,50	1,88	Glucidoral + Diabinèse	13

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	SULFAMIDE UTILISE	DUREE (mois)
24	S	H	36	0,85	2,25	Glucidoral	9
				1,40	2	Isodiane	3
				1,60	2,25	Glucidoral	2
25	L	F	37	1,30	2,40	Glucidoral	14
26	L	F	56	1,16	2,30	Dolipol	14
27	M	F	75	1,50	2,20	Glucidoral	72
28	S	F	69	0,80	2,86	Glucidoral	57
29	T	F	44	1,30	2	Glucidoral	36
30	V	H	56	1,31	2	Dolipol	52
31	C	H	63	0,94	2,30	Diaperos	29
32	B	H	60	1,30	2,28	Glucidoral	24
33	D	H	55	1,32	2	Diabinèse	8
34	D	H	71	1,45	2,25	Dolipol	12
35	G	H	70	1,30	2	Dolipol	4
				1,17	1,35	Glucidoral	12
				1,04	1,87	Diaperos	31
				1,02	1,56	Diabinèse	9

CHAPITRE A - EPUISEMENT D'EFFET DU TRAITEMENT PAR LES SULFAMIDES

-:-:-:-:-:-:-:-

On se reportera pour toute cette étude au tableau numéro 1.

1 - MATERIEL D'ETUDE :

Il porte sur 35 diabétiques.

La durée moyenne de traitement oral par les sulfamides pour ces 35 malades a été de 29 mois :

- le minimum étant de 3 mois
- le maximum de 72 mois

16 malades ont bénéficié d'une durée supérieure à cette moyenne de 29 mois.

19 malades d'une durée inférieure.

Les sulfamides utilisés :

Tous les sulfamides ont été employés, toutefois avec une fréquence différente.

En effet, sur les 35 diabétiques :

- 32 ont eu du GLUCIDORAL
  - 28 du GLUCIDORAL seul
  - 2 du GLUCIDORAL plus DOLIPOL N° 4-5
  - 2 du GLUCIDORAL plus DIABINESE N° 18-23

- 11 ont été au DOLIPOL
- 3 ont été traités par du DIABINESE N° 1 - 33 - 35
- 2 par du DIAPEROS N° 31 et 35

Il est entendu qu'un même malade a pu au cours du traitement oral avoir :

- soit un seul sulfamide (24 malades)
- soit d'emblée une association de 2 sulfamides :

GLUCIDORAL plus DOLIPOL chez les N° 4 - 5

- soit successivement comme c'est le cas de 9 malades :

- passage d'un sulfamide à un autre, éventualité la plus fréquente : 7 malades

N° 7 - 9 - 12 - 16 - 21 - 24 et 35

Ce passage d'un sulfamide à un autre a réussi 3 fois (N° 21 - 24 et 35) sur 7.

Cette réussite est bien illustrée par le détail de l'observation N° 35 :

- en effet, Monsieur G... 70 ans, a eu une glycémie d'équilibre à 1,30 g sous DOLIPOL puis déséquilibre au bout de 4 mois : glycémie à 2 g, passage au GLUCIDORAL, le malade est bien équilibré pendant 12 mois mais apparition d'une intolérance hématologique (leucopénie avec neutropénie) qui oblige à abandonner le GLUCIDORAL pour le DIAPEROS : glycémie d'équilibre 1,04 g pendant 31 mois mais déséquilibre au bout de cette période 1,87 g et passage au DIABINESE, équilibre à 1,02 g mais déséquilibre à 1,56 g au bout de 9 mois.

Ce qui semble signifier que le chlorpropamide est le plus actif des sulfamides antidiabétiques (Bibliographie 1 - 2 - 3).

- quelquefois le remplacement d'un sulfamide par une association a été également efficace comme dans l'observation N° 23 :

- Monsieur N... âgé de 62 ans, a eu une glycémie d'équilibre à 1,21 g sous GLUCIDORAL mais déséquilibre au bout de 3 mois à 2,53 g; le malade est mis à l'association DOLIPOL plus ISODIANE, équilibre à 1,17 g mais le déséquilibre survient au bout de 28 mois, passage alors au GLUCIDORAL, équilibre à 0,85 g pendant 24 mois, au terme de cette période nouveau déséquilibre à 1,78 g et passage à l'association GLUCIDORAL plus DIABINESE, équilibrant bien le malade : 1,50 g pendant 13 mois, date à laquelle survient un nouveau déséquilibre 1 88 g.

Ici encore le chlorprcpamide semble avoir été le plus actif des sulfamides hypoglycémiants permettant de retrouver un équilibre chez des malades qui s'étaient déséquilibrés.

Par ailleurs on peut noter que l'épuisement d'effet du traitement oral pour les autres sulfamides est indépendant du sulfamide utilisé.

Il faut signaler que le traitement par les sulfamides a toujours été bien toléré pratiquement; il a été relevé sur les 35 malades un seul incident : le N° 35 après 56 mois de traitement par les sulfamides a présenté une leucopénie avec neutro-

pénie sans gravité.

Il nous a paru intéressant d'étudier dans ce groupe de malades, les facteurs ayant pu jouer un rôle dans l'épuisement d'effet du traitement par les sulfamides.

Nous en avons retenu 5.

I - Le Sexe :

Ces 35 diabétiques se répartissent en deux groupes presque numériquement identiques :

19 hommes et 16 femmes

En examinant le tableau N° 1 on constate que le sexe ne joue aucun rôle appréciable.

II - L'âge :

L'échelle des âges est étendue puisque l'âge minimum est de 28 ans (N° 1) - l'âge maximum est de 75 ans (N° 27).

Il n'y a pas de diabète infantile dans ce groupe de malades.

Nos malades ont été répartis en deux groupes :

- 27 malades ont plus de 50 ans (≠≠ 75 %)
- 8 malades ont moins de 50 ans (≠≠ 25 %)

Sur les 8 malades dont l'âge est inférieur à 50 ans (3 hommes - 5 femmes) 7 ont été équilibrés pendant une durée moyenne de 29 mois; rappelons que 19 malades au total n'ont pas atteint cette durée moyenne de 29 mois.

Il semble donc bien que l'apparition du diabète avant l'âge de 50 ans soit un facteur favorisant dans l'épuisement d'effet du traitement.

- Malades de plus de 50 ans : sur 27, 14 équilibrés, plus de 29 mois.
- Malades de moins de 50 ans : sur 8, 1 équilibré, plus de 29 mois.
  - Durée moyenne d'équilibre des malades de plus de 50 ans : 34 mois.
  - Durée moyenne d'équilibre des malades de moins de 50 ans : 13 mois.

Enfin on peut trouver un argument supplémentaire de l'influence de l'âge en notant le nombre de malades qui ont dû être mis à l'INSULINE à la fin de l'épuisement d'effet.

- Malades de plus de 50 ans : 4 sur 27 (soit 15 %)
  Observations N° 2 - 4 - 7 et 30
- Malades de moins de 50 ans : 4 sur 8 (soit 50 %)
  Observations N° 1 - 3 - 5 - 8

III - L'ancienneté du diabète :

- Pour 10 malades le traitement oral a été institué dès que le diagnostic de diabète a été porté (1er groupe).

- Pour les 25 autres malades il y a eu entre le diagnostic du diabète et le début du traitement oral un décalage qui est dû à un essai d'équilibre :

- chez 18 malades uniquement par le régime (2ème groupe)
- chez les 7 autres par un traitement initial à l'INSULINE (3ème groupe)

Aussi il nous a paru intéressant de voir si une différence existait entre ces 3 groupes de malades :

- 1er groupe = 4 sur 10 ont dépassé la durée moyenne de 29 mois
- 2ème groupe = 7 sur 18 ont dépassé la durée moyenne de 29 mois
- 3ème groupe = 3 sur 7 ont dépassé la durée moyenne de 29 mois

Les % respectifs et dans le même ordre étant de 40 - 35 et 42 %, il n'y a donc apparemment aucune différence entre ces 3 groupes.

L'absence ou le type de traitement antérieur aux sulfamides n'influence pas la durée d'activité de celui-ci.

IV - L'Hérédité :

On a retrouvé 13 fois des antécédents d'hérédité diabétique chez nos 35 malades.

Il s'agissait soit :

- des parents (dans 8 cas) :
  - la mère 7 fois - N° 1 - 2 - 7 - 15 - 18 - 26 - 32
  - le père 1 fois - N° 30
- des grands-parents (dans 3 cas) :
  - le grand-père paternel 2 fois N° 11 et 23 (à noter que la soeur de ce malade est diabétique et a un fils également diabétique).
  - arrière grand'mère maternelle 1 fois N° 8.

- des oncles et tantes : 2 cas
  - oncle maternel 1 fois - N° 9
  - tante maternelle 1 fois - N° 15

- 5 de ces 12 malades ont dépassé la durée moyenne de 29 mois (40 %).
- 11 sur les 23 malades restants ont dépassé la durée moyenne de 29 mois (45 %)

Il n'y a donc pas de différence. L'hérédité n'a aucun rôle favorisant dans la survenue de l'épuisement d'effet.

V - L'Obésité :

Une obésité ou des antécédents ont été relevés chez 14 diabétiques : 9 hommes - 5 femmes.

- 10 de ces 14 malades n'ont pas atteint la durée moyenne de 29 mois (72 %)
- 11 sur les 21 malades restants n'ont pas atteint la durée moyenne de 29 mois (52 %).

Ce qui met en évidence l'importance de ce facteur.

En conclusion de cette étude, on peut dire que l'âge inférieur à 50 ans et l'obésité sont des facteurs aggravants certains qui réduisent la durée d'efficacité du traitement oral; par contre, ni le sexe, ni l'hérédité, ni l'ancienneté du diabète, ni le type de traitement antérieur ne jouent un rôle.

2 - MODALITES DE TRAITEMENT LORS DE L'EPUISEMENT D'EFFET

Lors de l'épuisement d'effet du traitement par les sulfamides, on a soit commencé directement l'insulinothérapie, soit poursuivi le traitement oral en utilisant les biguanides seuls ou associés aux sulfamides.

1 - Malades mis directement à l'INSULINE :

- Les 8 premiers malades du tableau 1 ont été mis directement à l'INSULINE :

- il s'agit de 4 hommes et de 4 femmes

on peut remarquer en examinant le tableau ci-dessous que :

- 4 sur 8 ont moins de 50 ans
- 4 sur 8 ont une hérédité diabétique
- 5 sur 8 ont un facteur d'obésité

et un seul de ces malades (N° 2) a été équilibré par le traitement sulfamidé plus de 29 mois.

De plus sur ces 8 malades 3 avaient eu de l'INSULINE avant de recevoir des sulfamides.

Dans un seul cas, N° 2, le sevrage d'INSULINE a été vraiment bénéfique, le malade restant équilibré par le traitement oral pendant 57 mois alors que dans les deux autres N° 3 et 8, la durée du traitement oral n'a été que de 3 mois.

Ceci confirme les propos de BOULET, MIROUZE et SCHMOUKER (4), lorsque l'insulinothérapie s'avère obligatoire le sevrage est mal toléré ou de courte durée.

N°	SEXE	AGE	DUREE DU Tt ORAL SULF.	HEREDITE	OBESITE
1	F	28 ans	5 mois	Mère	
2	F	56 ans	57 mois	Mère	+
3	F	38 ans	3 mois		+
4	F	56 ans	3 mois		
5	M	40 ans	14 mois		+
6	M	53 ans	27 mois		+
7	M	67 ans	12 mois	Mère	+
8	M	39 ans	3 mois	Arr.G.mère	

T A B L E A U 2

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	BIGUANIDE OU BIGUANIDE + SULFAMIDE	DUREE (mois)	AYANT DU ETRE MIS A L'INSULINE
9	G	H	64	1,07	2,50	Glucophage	15	Oui
				1,30	2,22	Glucophage + Diabinèse	1	
10	A	F	71	1,57	2,22	Glucophage	8	Oui
11	B	F	44	1,43	2,28	Glucophage + Dolipol	16	Oui
				1,30	2	Glucophage + Diabinèse	2	
12	D	F	72	1,30	2,86	Glucophage + Dolipol	63	Oui
13	E	H	61	1,60	2,32	Glucophage + Glucidoral	1	Oui
14	M	F	59	1,30	2,58	Glucophage	24	Oui
15	B	H	53	1,60	2,18	Glucophage + Diabinèse	10	Oui
16	T	H	60	1,71	2,23	Glucophage	2	Oui
17	M	F	68	0,90	2,40	Glucophage + Glucidoral	34	Oui
				1,50	1,90	Glucophage + Diabinèse	3	
				1,10	1,70	Glucophage + Glucidoral	3	
				1,30	1,65	Glucophage	6	
				1,30	1,90	Glucophage + Isodiane	6	
				1,30	2,15	Insoral + Isodiane	8	
18	D	H	62	1,30	2,36	Glucophage + Glucidoral	31	Oui
19	E	F	59	1,45	2,50	Glucophage	13	Oui
				1,50	2,05	Insoral	6	
20	M	F	60	1,40	2,24	Glucophage	46	Oui
21	G	H	61	1,60	3,12	Diaperos + Glucophage	8	Oui

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	BIGUANIDE OU BIGUANIDE + SULFAMIDE	DUREE (mois)	AYANT DU ETRE MIS A L'INSULINE
22	R	H	65	1,64	2,75	Glucophage + Glucidoral	11	Oui
23	N	H	62	1,11	2,02	Glucophage + Diabinèse	27	Oui
24	S	H	36	1,50	1,70	Glucophage	2	Oui
				1,45	1,95	Glucophage + Insoral	4	
				1,50	2,60	Glucophage + Diaperos	1	
25	L	F	37	1,30	3,32	Glucophage	11	Non
				1,19	1,74	Glucophage + Glucidoral	29	
				1,48	2,02	Glucophage + Diaperos	12	
				1,56	1,78	Glucophage + Diabinèse	8	
				1,40		Insoral + Diabinèse	9	
26	L	F	56	1,28		Insoral	6	Non
27	M	F	75	1,30	2,70	Glucophage + Glucidoral	15	Non
				1,30		Glucophage + Diabinèse	2	
28	S	F	69	0,89	1,90	Glucophage + Diabinèse	31	Non
				1,30	1,89	Glucophage	10	
				1,30		Insoral	5	
29	T	F	44	1,05	2,15	Glucophage + Diabinèse	18	Non
				1,30		Insoral	8	
30	V	H	56	1,30		Glucophage + Diabinèse	29	Non
31	C	H	63	0,83	2,16	Glucophage + Diabinèse	34	Non
				1,30		Insoral	5	
32	B	H	60	1,70	2,80	Glucophage	42	Non
				1,30		Diabinèse + Insoral	5	

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	BIGUANIDE OU BIGUANIDE + SULFAMIDE	DUREE (mois)	AYANT DU ETRE MIS A L'INSULINE
33	D	H	55	1,56	1,82	Glucophage + Diabinèse	21	Non
				1,30		Insoral + Diabinèse	10	
34	D	H	71	1,20	1,80	Glucophage + Diaperos	51	Non
				1,30		Insoral	1	
35	G	H	70	1,30	1,75	Glucophage + Diabinèse	5	Non
				1,30		Insoral	7	

II - Malades mis au traitement oral :

Ce sont les 27 malades du tableau N° 2 à savoir :

- 15 hommes et 12 femmes

Ces malades ont été mis en principe à une association sulfamide-biguanide avec éventuellement passage ultérieur à un biguanide seul.

- 6 malades n'ont jamais été équilibrés :
  - 5 hommes : Obs. N° 13 - 15 - 16 - 21 - 24
  - 1 femme : Obs. N° 10
- 21 malades ont été équilibrés :
  - A-11 sont encore au traitement oral
  - B-10 ont été passés secondairement à l'INSULINE

A - 11 malades sont encore au traitement oral, il s'agit de 6 hommes et 5 femmes.

On se reportera au tableau ci-dessous.

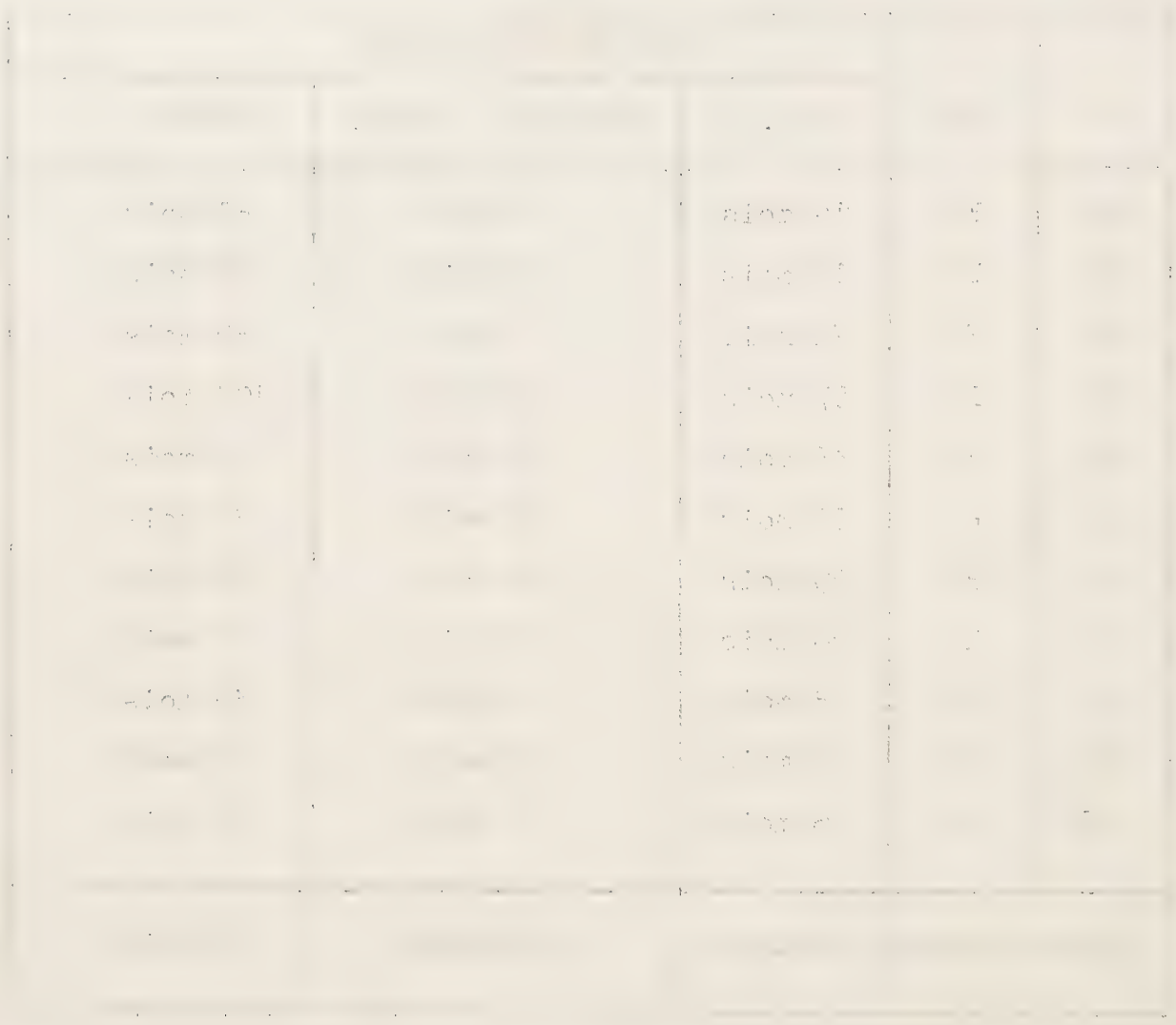
La durée moyenne de ce traitement oral est de 33 mois; minimum 6 mois, maximum 69 mois.

5 sur ces 11 malades ont dépassé cette durée moyenne de 33 mois; rappelons que la durée moyenne du traitement par les sulfamides pour ces 11 mêmes malades a été de 34 mois.

Soit une durée totale de traitement oral de 67 mois ou encore 5 ans 7 mois; en fait c'est une durée relative minimum puisque ces malades sont encore équilibrés par ce traitement oral.

(voir tableau page 19)

N°	SEXE	DUREE DU TRAITEMENT		
		SULF.	BIGUANIDE + SULF.	TOTAL
25	F	14 mois	69 mois	83 mois
26	F	14 mois	6 mois	20 mois
27	F	72 mois	17 mois	89 mois
28	F	57 mois	46 mois	103 mois
29	F	36 mois	26 mois	62 mois
30	F	52 mois	29 mois	81 mois
31	H	29 mois	34 mois	63 mois
32	H	24 mois	47 mois	71 mois
33	H	8 mois	31 mois	39 mois
34	H	12 mois	51 mois	63 mois
35	H	56 mois	12 mois	68 mois
Durée Moyenne		34 mois	33 mois	67 mois



B - 10 malades ont dû être passés secondairement à l'INSULINE

Il s'agit de 4 hommes et 6 femmes.

On se reportera au tableau ci-dessous.

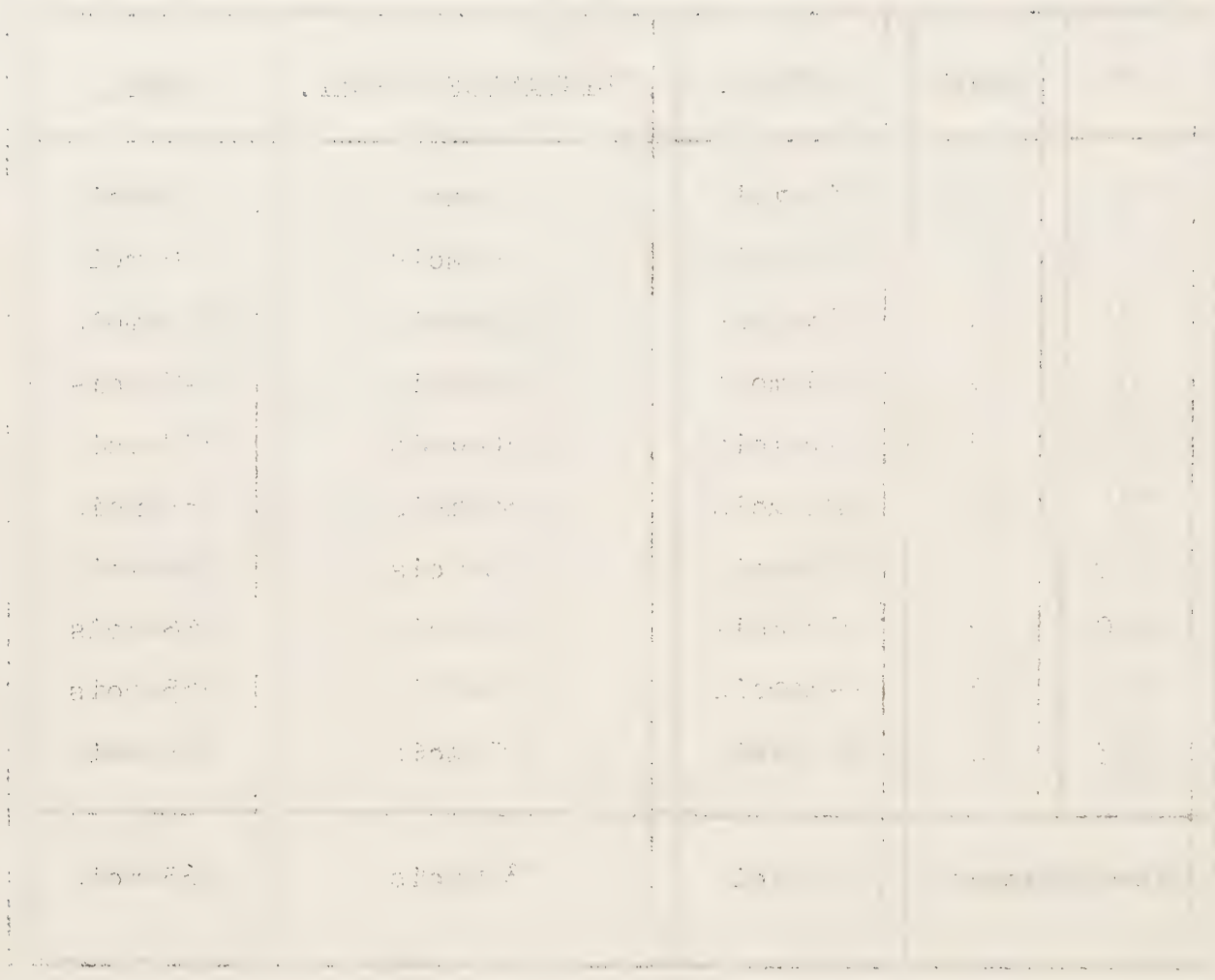
La durée moyenne de ce traitement oral est de 31 mois : minimum 11 mois, maximum 63 mois.

4 de ces 10 malades ont dépassé cette durée moyenne de 31 mois ; rappelons que la durée moyenne du traitement par les sulfamides pour ces 10 mêmes malades a été de 32 mois.

Soit une durée totale de traitement oral de 63 mois ou 5 ans 3 mois entre le début du traitement oral et l'emploi de l'INSULINE

(voir tableau p. 21)

N°	SEXE	SULF.	BIGUANIDE + SULF.	TOTAL
9	H	31 mois	16 mois	47 mois
11	F	18 mois	18 mois	36 mois
12	F	18 mois	63 mois	81 mois
14	F	23 mois	24 mois	47 mois
17	F	47 mois	60 mois	107 mois
18	H	22 mois	31 mois	53 mois
19	F	29 mois	19 mois	48 mois
20	F	20 mois	46 mois	66 mois
22	H	44 mois	11 mois	55 mois
23	H	68 mois	27 mois	95 mois
Durée Moyenne		32 mois	31 mois	63 mois



Pour ces 21 malades qui ont été équilibrés voici les médicaments qui ont été utilisés :

le GLUCOPHAGE a été le biguanide le plus employé : 19 fois.

- 8 fois seul : Observations N° 9 - 14 - 17 - 19 - 20 - 15 - 28 - 32
- 11 fois associé :
  - 10 fois avec le DIABINESE. C'est l'association la plus fréquente de biguanide et de sulfamide : Obs. N° 9 - 11 - 23 - 25 - 27 - 28 - 29 - 31 - 33 - 35
  - 1 fois avec du DIAPEROS : Obs. N° 25

L'INSORAL vient au second rang de fréquence : 8 fois

- 6 fois seul : Obs. N° 19 - 26 - 28 - 29 - 31 - 35
- 2 fois associé au DIABINESE : Obs. N° 32 - 33

Il est bien entendu qu'un même malade a pu successivement bénéficier au cours de son traitement d'une ou plusieurs éventualités énumérées ci-dessus.

Il faut à propos de ce traitement en souligner la bonne tolérance, seuls 2 de nos malades ont présenté des incidents digestifs :

- c'est le cas de Monsieur G..., observation N° 9 qui a présenté des troubles dyspeptiques à type de brûlures ayant régressé rapidement.
- et celui de Monsieur G..., observation N° 21, qui a présenté une diarrhée importante avec nécessité d'arrêt du traitement par GLUCOPHAGE; toutefois le malade a ultérieurement bien supporté une association de GLUCOPHAGE et de DIAPEROS.

Ce qui confirme les propos de BEASER (6) à savoir que l'on a une meilleure tolérance du biguanide par addition d'une petite dose de sulfamide en cas d'intolérance digestive.

Mais reprenons les modalités du traitement de nos deux séries de malades :

- tout d'abord celle des 11 malades qui sont restés équilibrés par ce traitement oral, c'est-à-dire les observations 25 à 35 du tableau II.
  - Chez 7 diabétiques le traitement de relais a été initialement une association :
    Nous avons obtenu 5 succès sur 7 pour les Obs. N° 27 - 28 - 29 - 31 et 34.
  - Chez 4 diabétiques le traitement de relais a été initialement un biguanide :
    Nous n'avons eu que deux succès Obs. N° 25 - 26. L'un des échecs, observation N° 32 a été rattrapé par une association.

Donc au total 6 succès sur 7 pour les associations contre 2 sur 4 pour les biguanides seuls ; l'association sulfamide-biguanide parait donc plus efficace que le biguanide seul et parmi ces associations la meilleure au point de vue efficacité semble être la suivante : chlorpropamide plus biguanide (4 fois sur nos 7 malades).

Nous en voulons pour preuve le détail de l'observation N° 27 qui est celle de Madame N... 75 ans : elle n'a pas été équilibrée par l'association GLUCIDORAL plus GLUCOPHAGE, en effet déséquilibrée au bout de 15 mois à 2,70 g mais équilibrée par le passage à l'association GLUCOPHAGE plus DIABINESE depuis 2 mois avec une glycémie d'équilibre à 1,30 g.

- Dans la série des 10 malades passés secondairement à l'INSULINE :

  - 7 avaient été mis à une association sulfamide plus biguanide :

    Obs. N° 9 - 11 - 12 - 17 - 18 - 22 - 23

  - 3 ont été traités par un biguanide seul :

    Obs. N° 14 - 19 - 20

    On regrette chez ces 3 malades de ne pas avoir tenté une association.

Il est intéressant de voir quels ont été les facteurs de succès ou d'échec de ces deux séries de malades (cf tableau ci-dessous).

Celle des 11 malades restés au traitement constitue la première série, et celle des 10 malades secondairement mis à l'INSULINE, la deuxième série.

I - LE SEXE

Pour la première série 6 hommes et 5 femmes.

Pour la deuxième série 4 hommes et 6 femmes.

Donc le facteur sexe n'a pas joué sur cette répartition.

II - L'AGE

2 de la première série ont moins de 50 ans.

1 de la deuxième série a moins de 50 ans.

L'influence de l'âge n'est pas différente dans ces deux séries, elle montre simplement que le traitement oral est plus efficace chez les sujets de plus de 50 ans.

III - ANCIENNETE DU DIABETE

Le traitement a été commencé dès la découverte du diabète :

4 malades sur 11 dans la première série.

1 malade sur 10 dans la deuxième série.

Pour les autres malades il existe un décalage entre la découverte du diabète et le traitement, ce qui est dû à un essai d'équilibre :

- soit par le seul régime :

  5 malades sur 11 dans la 1ère série

  7 malades sur 10 dans la 2ème série.

- soit par un traitement antérieur à l'INSULINE :

  2 malades dans chaque série.

Donc, l'absence ou le type de traitement antérieur n'a pas joué.

IV - L'HEREDITE

2 malades sur 11 dans la 1ère série.

5 malades sur 10 dans la 2ème série.

Donc l'hérédité est un facteur certain d'échec.

V - L'OBESITE

1 malade sur 11 dans la 1ère série.

2 malades sur les 10 dans la 2ème série.

Donc le facteur obésité n'a pas joué.

En conclusion, le seul facteur qui parait avoir eu une influence est l'hérédité, elle a joué un rôle dans le sens de l'échec.

N°	SEXE	AGE	HEREDITE	OBESITE
9	H	64 ans	Oncle Tante	
11	F	44 ans	Grand Père Pat.	
12	F	72 ans		+
14	F	59 ans		
17	F	68 ans	Mère	
18	H	62 ans	Mère	+
19	F	59 ans		
20	F	60 ans		
22	H	65 ans		
23	H	62 ans	Grand Père	
25	F	37 ans		+
26	F	56 ans	Mère	
27	F	75 ans		
28	F	69 ans		+
29	F	44 ans	Père Mère	
30	H	56 ans		
31	H	63 ans		
32	H	60 ans	Mère Grand Père	
33	H	55 ans		
34	H	71 ans		+
35	H	70 ans		

On peut donc tirer les conclusions suivantes concernant l'épuisement d'effet du traitement oral sulfamidé :

Nos 35 diabétiques (19 hommes et 16 femmes) ont bénéficié d'une durée moyenne de 29 mois (minimum 3 mois, maximum 72 mois) de traitement par les sulfamides seuls, et ont été équilibrés pendant cette période.

De tous les sulfamides, le chlorpropamide nous semble le plus efficace, il a permis de rééquilibrer des malades qui s'étaient déséquilibrés avec les autres sulfamides; pour ceux-ci l'épuisement d'effet du traitement est indépendant du sulfamide utilisé.

L'épuisement d'effet du traitement oral par les sulfamides dépend de l'âge (sujet de moins de 50 ans) et de l'obésité qui en sont deux facteurs d'échec.

Sur ces 35 diabétiques, 27 malades chez qui le traitement sulfamidé avait perdu de son efficacité ont été mis à un nouveau traitement oral associant sulfamide et biguanide.

- 11 de ces malades bénéficient d'une durée moyenne de 67 mois ou 5 ans 7 mois de traitement oral, durée minimum puisqu'ils sont encore équilibrés par cette thérapeutique.

- pour 21 de ces 27 malades, ce traitement d'association sulfamide-biguanide a doublé approximativement la durée de leur traitement oral; en effet, la durée moyenne sulfamide-biguanide est de 32 mois contre

33 mois pour le traitement sulfamidé seul. Ce qui confirme largement la notion de 29 mois de "gain" avancée par BEASER (6) par cette association thérapeutique; par contre 60 % de nos malades ont été contrôlés efficacement par un traitement oral durant 5 ans et demi alors que BEASER avance le chiffre de 89 % pendant 5 ans.

A notre avis, l'association Chlorpropamide plus biguanide est la plus efficace; nous en avons rapporté plusieurs exemples.

L'hérédité a été un facteur d'échec dans la modalité de ce nouveau traitement oral; ce qui confirme les propos de MIROUZE (4) l'obésité ne joue pas de rôle, l'âge des malades est moins impératif que lors du traitement sulfamide isolé.

CHAPITRE B - EPUISEMENT D'EFFET DU TRAITEMENT PAR LES BIGUANIDES

-:-:-:-:-:-:-:-:-

On se reportera pour toute cette étude au tableau numéro 3.

Il s'agit ici d'un traitement primitivement institué dès la découverte du diabète par les biguanides seuls ou associés d'emblée aux sulfamides; il ne s'agit pas dans cette série de malades traités par sulfamides puis passés secondairement aux biguanides.

1 - MATERIEL D'ETUDE

Il est assez restreint, nous n'avons relevé que 5 observations entrant dans la catégorie ci-dessus; ceci est vraisemblablement dû au fait que l'emploi des biguanides est plus récent que celui des sulfamides.

Il s'agit de 5 diabétiques hommes.

La durée moyenne du traitement est de 27 mois pour ces 5 malades (minimum 2 mois, maximum 60 mois).

I - MALADES TRAITES PAR BIGUANIDES SEULS :

(première série)

Il s'agit des observations N° 36 et 37.

- ainsi l'observation N° 36 : Monsieur P..., 44 ans a été équilibré par le GLUCOPHAGE, glycémie d'équilibre à 0,95 g pendant 48 mois, date à laquelle survient un déséquilibre à

1,80 g; le malade doit être remis à l'INSULINE après avoir bénéficié donc de 48 mois de traitement oral.

- ainsi l'observation N° 37 est celle de Monsieur L..., 50 ans, qui a été équilibré à 1,05 g par le GLUCOPHAGE pendant 19 mois, intolérance discrète au GLUCOPHAGE qui nécessite le passage à l'association GLUCOPHAGE plus DIABINESE, équilibrant le malade à 1,30 g pendant 4 mois au bout desquels survient un nouveau déséquilibre à 2,84 g qui ne sera pas rattrapé par l'association INSORAL plus DIABINESE, tentée pendant un mois, glycémie à 2,16 g. Ce malade a donc bénéficié d'un traitement oral de 24 mois, il a refusé alors de commencer un traitement à l'INSULINE.

II - MALADES TRAITES PAR LES BIGUANIDES ASSOCIES AUX SULFAMIDES :

(deuxième série)

C'est le cas des 3 malades suivants, Obs. N° 38, 39 et 40.

- observation N° 38, il s'agit de Monsieur L..., 56 ans, qui a été équilibré à 1,20 g par l'association GLUCOPHAGE plus DOLIPOL pendant 60 mois, date à laquelle le malade s'est déséquilibré : 2,63 g et a dû être mis à l'INSULINE.

- observation N° 39, il s'agit de Monsieur G..., 45 ans, qui a été équilibré à 1,05 g par l'association INSORAL plus DOLIPOL pendant 2 mois; il est resté à ce traitement en dépit d'une glycémie qui tend à se déséquilibrer (2,05 g).

- observation N° 40, il s'agit de Monsieur M..., 42 ans, qui a été équilibré à 1,08 g par l'association GLUCOPHAGE plus GLUCIDORAL pendant 3 mois, mais déséquilibre à 1,70 g ayant nécessité le passage à l'INSULINE.

Donc, 3 de ces 5 malades Obs. N° 36 - 38 - 40 ont été mis à l'INSULINE, les 2 autres ayant refusé mais ne sont plus équilibrés. Chez ces 5 malades comme il fallait bien y penser l'épuisement d'effet du traitement a été sanctionné par la nécessité d'un traitement à l'INSULINE (accepté ou non par le malade); rappelons que notre but était d'étudier la durée pendant laquelle ces malades sont restés équilibrés par un traitement oral : chez les 2 malades traités initialement par les biguanides seuls, la durée moyenne d'équilibre a été de 36 mois; elle a été de 21 mois chez les 3 malades traités initialement par l'association biguanides plus sulfamides.

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)	GLYCEMIE D'EQUILIBRE (g °/°°)	GLYCEMIE LORS DU DESEQUILIBRE (g °/°°)	BIGUANIDE OU BIGUANIDE + SULFAMIDE	DUREE (mois)
36	P	H	44	0,95	1,89	Glucophage	48
37	L	H	60	1,05	1,70	Glucophage	19
				1,30	1,84	Glucophage + Diabinèse	4
				1,50	2,16	Insoral + Diabinèse	1
38	B	H	56	1,20	2,63	Glucophage + Dolipol	60
39	G	H	45	1,05	1,60	Insoral + Dolipol	2
40	M	H	42	1,01	1,68	Glucophage + Glucidoral	3

Nous avons étudié les facteurs susceptibles d'intervenir dans ces résultats tout en sachant que le faible nombre de malades rend les conclusions pour le moins aléatoires.

I - LE SEXE :

Ainsi pour le sexe nous n'avons que des hommes dans cette série, nous n'en concluerons pas que le sexe masculin est plus vulnérable que le sexe féminin.

II - L'AGE :

3 de nos malades ont moins de 50 ans, Obs. N° 36 : 44 ans - Obs. N° 39 : 45 ans - Obs. N° 40 : 42 ans.

Les malades de ce groupe sont donc en moyenne plus jeunes que ceux traités par les sulfamides seuls (8 sur 35).

III - L'ANCIENNETE DU DIABETE :

Chez ces 5 malades le traitement oral a été commencé dès la découverte du diabète.

IV - L'HEREDITE :

On n'a pas relevé d'hérédité diabétique chez ces 5 malades.

V - L'OBESITE :

Le seul cas d'obésité noté, Obs. N° 44, a été cependant équilibré pendant 48 mois.

On peut tout de même remarqué qu'il n'y a pas eu de différence majeure entre la durée de l'équilibre obtenu par le traitement oral chez les malades traités par les biguanides (Chapitre B) en les comparant à ceux traités par les sulfamides (Chapitre A) 27 mois contre 29 mois.

Par contre, on est frappé de voir que les malades traités d'emblée par une association biguanides-sulfamides n'ont été équilibrés que pendant une durée de 21 mois alors que les malades qui ont reçu primitivement des sulfamides puis après l'épuisement de ceux-ci ont été rééquilibrés par une association sulfamides-biguanides, ont vu la durée d'efficacité de cette association atteindre 32 mois. Cet écart nous semble être le fait de l'âge : 2 sur 3 malades ont moins de 50 ans dans l'association biguanides-sulfamides alors que 3 sur 21 ont moins de 50 ans dans l'association sulfamides-biguanides.

Il ne faudrait pas croire de cette étude que le fait de démarrer un traitement par une association biguanide-sulfamide risque d'accélérer l'apparition de l'épuisement d'effet du traitement oral; mais toutefois nous pensons comme MIROUZE (4), que l'association sulfamide-biguanide après échec du traitement oral par les sulfamides semble plus efficace que l'association d'emblée biguanide plus sulfamide.

Rappelons toutefois le nombre restreint de notre expérimentation sur l'association biguanide-sulfamide dû peut être au fait de l'emploi thérapeutique plus récent des biguanides.

L'intérêt de l'association des sulfamides et des biguanides a été souligné par BOULET et MIROUZE en Décembre 1959 à la réunion des diabétologues de langue française; seul DOLGER en avait fait état à l'Académie des Sciences de NEW-YORK en Septembre 1959 ; plus récemment PLAUCHU (5) à LYON a confirmé cette notion.

II - P A R T I E

CONTRIBUTIONS A L'ETUDE CLINIQUE DU D.B.I.-I.R.

OU PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD

OU PHENFORMINE

Cette deuxième partie est consacrée à l'étude d'un récent biguanide retard : le D B I instantané retard, ou phenyl-ethyl-biguanide retard ou phenformine, commercialisé en France sous le nom d'INSORAL.

Cette étude comprend 3 points d'intérêts :

- le résultat de ce traitement dans les états pré-diabétiques.
- le résultat de ce traitement dans les états diabétiques confirmés, en individualisant les malades vierges de traitement, c'est-à-dire malades qui dès la découverte du diabète ont été mis d'emblée au D B I - I R par opposition aux malades déjà traités par d'autres médications et secondairement mis au D B I - I R.
- enfin les résultats de ce traitement en association au traitement insulinique, il s'agit essentiellement dans ce dernier groupe de diabétiques instables que l'on a cherché à équilibrer par la prescription associée de D B I - I R.

I - PRE DIABETE : (Cf. Tableau 4)

Il s'agit en règle de malades adressés à la suite de la découverte d'une glycosurie et chez qui l'épreuve d'hyperglycémie provoquée systématiquement pratiquée a objectivé un état pré-diabétique.

6 malades relèvent de cette catégorie Obs. N° 41 à 46 :

- 4 hommes, Obs. N° 41 - 42 - 43 - 44.
- 2 femmes, Obs. N° 45 - 46.

Particulièrement intéressante est l'observation N° 44, qui est celle de Monsieur C..., 18 ans; la découverte à la suite d'examens systématiques, de traces de glycosurie, amènent à pratiquer l'épreuve d'hyperglycémie provoquée; celle-ci montre un chiffre de départ élevé : 1,10 g avec une flèche d'hyperglycémie à 1,70 g chiffre pour lequel apparait une légère glycosurie 7 g, la surface du triangle d'hyperglycémie est à 0,60 : il s'agit donc d'un état pré-diabétique caractérisé avec abaissement du seuil rénal chez un sujet jeune : 18 ans, sans antécédent héréditaire, maigre : 64 kg pour 1,80 m.

On décide d'instituer comme traitement uniquement un régime restrictif en hydrates de carbone (180 g) et de pratiquer un nouveau bilan dans 6 mois. A ce moment on constate une chute pondérale - 59 kg au lieu de 64 kg - avec amélioration des chiffres à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée; en effet le chiffre de départ passe de 1,10 g à 0,98 g et la flèche d'hyperglycémie n'atteint plus que 1,40 g contre 1,70 g. Aussi la surface diminue-t-elle : 0,42 au lieu de 0,60. Devant cette amélioration on décide de continuer le régime, mais elle ne devait pas persister. On observe 7 mois plus tard des chiffres à peu près identique, 0,88 g au départ, 1,53 g de flèche d'hyperglycémie mais la surface passe à 0,74; 10 mois plus tard surface inchangée 0,71 avec un chiffre de départ plus élevé, 1,14 g une flèche plus marquée à 1,76 g toujours uniquement sous régime restrictif. Un nouveau bilan pratiqué 10 mois après va montrer un changement important surtout de la flèche d'hyperglycémie passage à 2,26 g et de la surface du triangle d'hyperglycémie provoquée : 1,69.

Après un essai de traitement uniquement par régime restrictif en hydrate de carbone tenté pendant 23 mois et après une amélioration passagère, l'augmentation graduelle tant des chiffres de départ et de la flèche d'hyperglycémie que des surfaces des triangles d'hyperglycémie provoquée a rendu nécessaire le traitement oral.

Le malade est alors mis à 2 comprimés d'INSORAL 1 comprimé le matin, 1 comprimé le soir, 15 jours plus tard l'effet du traitement se fait sentir : chiffre de départ revenu à 0,98 g flèche redescendue à 1,96 g la surface du triangle est cependant peu modifiée 1,63. On décide de poursuivre le traitement et un mois plus tard amélioration plus nette avec des chiffres de 0,88 g au départ et de 1,64 g de flèche la surface étant passée à 1,14.

Voici les résultats concernant ces 6 malades :

- un cas d'amélioration nette Obs. N° 42 : seulement il s'agit d'une découverte au cours d'une pancréatite et l'amélioration de la pancréatite semble avoir influé sur ce résultat.
- un autre bon résultat Obs. N° 45, mais à noter que la surface d'hyperglycémie lors du dernier contrôle avait augmenté.
- pour les autres le résultat est soit relatif, type Obs. N° 44, soit nul pour les 3 autres.

Le traitement par le D B I - I R à part l'Obs. N° 42 ne semble pas avoir été décisif, d'une façon générale ce que l'on observe c'est un abaissement de la glycémie à jeun (Obs. N° 44 :

1,13 g à 0,88 g) et de la flèche d'hyperglycémie (Obs. N° 44 : 2,26 g à 1,64 g), mais il persiste une surface anormalement forte (Obs. N° 44 : 1,14).

T A B L E A U 4

N°	NOM	SEXE	AGE (ans)		CHIFFRE de départ (g °/°°)	CHIFFRE Maximum (g °/°°)	SURFACE D'HYPER-GLYCEMIE	DUREE (mois)	DOSE
41	C	H	45	Sans	0,88	1,64	0,49	25	
				Tt	1,16	2	0,54		
				Tt	1,09	1,71	0,62	4	1 cp
42	G	H	18	Sans	1,44	2,12	1,02		
				Tt				4	3 cp
				Tt	1,07	1,26	0,19		
43	M	H	56	Sans	0,87	1,86	1,12	2	
				Tt	0,91	2,14	1,23		
				Tt	0,99	1,88	1,01	4	1 cp
44	C	H	18	Sans	1,10	1,70	0,60		
				Tt	0,98	1,40	0,42		
					0,88	1,53	0,74	23	
					1,14	1,76	0,71		
					1,13	2,26	1,69		
				Tt	0,98	1,96	1,63		
					0,88	1,64	1,14	15 j	2 cp
45	S	F	64	Sans	1,10	2,40	1,30		
				Tt					
				Tt	1	1,50	0,25		
					1	1,50	0,25	3	2 cp
					1	1,50	0,50		
46	R	F	70	Sans	0,96				
				Tt	1,02			5	
					1,03				
				Tt	1,10	2,40	1,95		
					0,88	2,14	1,86	1	2 cp
					1,10	2,20	1,65		

Sur ces 6 malades remarquons que :

- 3 sur 6 ont moins de 50 ans, ce sont donc des malades jeunes en général : 2 ont 18 ans, Obs. N° 42 et 44.
- 2 de ces malades présentent des antécédents héréditaires :
  - les parents, en particulier la mère dans l'Obs. N° 45.
  - les grands-parents dans l'Obs. N° 41.
- Un de ces malades était obèse Obs. N° 41.
- Dans l'Obs. N° 42, le malade présentait des antécédents de pancréatite aiguë.

Ainsi que DEUIL (7) dans son article sur le risque diabétique nous avons vu qu'il y avait des facteurs favorisants :

- un facteur majeur : l'hérédité (2 de nos malades Obs. 41 et 45);

  rappelons qu'aucun moyen para-clinique ne permet de sélectionner les porteurs du gène diabétique.
- des facteurs relatifs acquis comme :
  - l'obésité (Obs. N° 45)
  - les affections pancréato-biliaires (Obs. N° 42).
  - les accidents hypoglycémiques; certains traitements, par exemple corticoïdes ; enfin la notion d'accouchements d'enfants de poids de naissance élevé.

De ces 3 derniers facteurs nous n'avons pas d'observations dans notre série.

II - DIABETES CONFIRMES :

Le résultat de ce traitement porte :

1° - sur des malades vierges de traitement

2° - sur des malades déjà traités.

1°) Malades vierges de traitement : (Cf. Tableau ci-dessous)

Il s'agit de malades qui dès la découverte de leur diabète ont été mis d'emblée au D B I - I R. 4 malades relèvent de cette catégorie Obs. 47 à 50.

- 3 hommes Obs. N° 47 - 48 - 49
- 1 femme Obs. N° 50.

Arrêtons nous au détail de l'Obs. N° 49 :

Mr. N... âgé de 39 ans : la pratique d'examen systématique révèle une glycémie à 1,48 g; ceci survenant chez un malade non obèse, sans hérédité diabétique. Le malade est mis au traitement : 2 comprimés d'INSORAL, puis 1 seul actuellement avec une glycémie d'équilibre à 1,08 g depuis 6 mois.

3 succès sur 4 pour les Obs. N° 47 - 48 - 49 dont les malades ont été équilibrés par ce traitement avec des doses de 1 à 2 comprimés par jour.

La durée moyenne d'efficacité thérapeutique pour ces 3 malades est de 6 mois, chiffre atteint par 2 de ces malades, Obs. N° 48 - 49.

Nous nous expliquons mal l'échec du N° 50, Madame S..., âgée de 75 ans, qui malgré des doses de 3 comprimés n'a jamais été équilibrée par ce traitement pendant la période d'essai de 3 mois.

Sur ces 4 malades :

- 2 ont plus de 50 ans, Obs. N° 47 et 50.
- le malade de l'Obs. N° 48 présente des antécédents héréditaires : son père.
- ce même malade présente une obésité.

N°	NOM	SEXE	AGE	GLYCEMIE D'EQUILIBRE	DOSE	DUREE (mois)
47	L	H	52	1,08	2 cp	3
48	H	H	30	1,10	1 cp	10
49	N	H	39	1,08	1 cp	6
50	S	F	70	1,80	3 cp	3

2°) Les malades déjà traités

Ils comprennent :

a) Les malades jamais équilibrés :

Obs. N° 51 à 54 - 2 hommes et 2 femmes.

Soit le détail de l'Observation N° 51 :

Ainsi Mr. L... 67 ans après avoir essayé les sulfamides pendant 12 mois sans résultat est équilibré par passage à la novo lente; du fait des doses faibles et sur les instances du malade on décide de reprendre un traitement oral. Tout d'abord par le glucophage seul, là encore échec malade non équilibré glycémie à 1,95 g, on tente alors une association de glucophage et de diabinèse pendant une période de 16 mois; le malade n'est pas équilibré : 2,05 g.

On met à ce moment le malade à l'association insoral - diabinèse 2 cp de chaque, ce traitement équilibre Mr. L... à 1,30 g depuis 4 mois.

3 succès sur 4 pour les Obs. N° 51 - 52 et 53.

Ces 3 malades ont été traités par une association D B I - I R plus DIABINESE qui les équilibre momentanément depuis respectivement 4 mois, 15 jours et 1 mois 15 jours.

En fait le recul est encore faible pour juger de l'efficacité réelle, toutefois signalons l'efficacité de cette association qui a réussi à rééquilibrer des malades qui n'avaient jamais été équilibrés.

Pour l'Obs. N° 53 passage des sulfamides à cette association.
Pour les Obs. N° 51 et 52 passage d'une association glucophage-diabinèse et glucophage-glucidoral à cette association.

L'échec de l'observation N° 54 est celui de Mme B... qui a du être mis à la rapitard. Cette malade de 54 ans présentait un diabète ancien; lors d'une hospitalisation en vue d'une intervention oculaire on s'est aperçu que le traitement d'insoral-diaperos, non contrôlé depuis quelque temps, n'équilibrait plus cette malade. Celle-ci a été mise à l'insuline ordinaire pendant les jours qui ont précédé et suivi l'intervention; ultérieurement sur ses désirs, la malade redoutant l'emploi de l'insuline, un essai de traitement oral fut tenté bien que la quantité d'acétone ait fait prévoir un échec et au bout de 6 jours la malade était mise à la rapitard.

N°	NOM	SEXE	AGE	PRECEDENT Tt		GLYCEMIE		NOUVEAU Tt	GLYCEMIE		DUREE	AYANT DU ETRE MIS A L'INSULINE
				Tt	Durée	Equilibre	Déséquilibre		Equilibre	Déséquilibre		
51	L	H	67	Glucophage + Diabinèse	16 m	1,70	2,05	Insoral + Diabinèse	1,30		4 m	Non
52	V	H	50	Glucophage + Glucidoral	7 m	1,80	1,95	Insoral + Diabinèse	1,05		15 j	Non
53	S	F	64	Glucidoral	48 m	1,95	2,70	Insoral + Diabinèse	1		1 m 15 j	Non
54	B	F	54	Insoral + Diaperos	15 j	1,[illegible]	2,44	Insoral	2	2,20	6 j	Rapitard

b) Les malades mis à ce traitement et que l'on a vu lors des chapitres épuisement d'effet du traitement oral : cf.tableau ci-dessous

α) - soit des sulfamides : 9 malades

β) - soit des biguanides : 2 malades.

α) Le groupe des 9 malades comprend 4 hommes et 5 femmes. L'observation de Mme T... N° 29 illustre bien ce groupe de malades. En effet celle-ci âgée de 44 ans après avoir bénéficié pendant 36 mois d'un traitement par le glucidoral a été mise à l'association glucophage-diabinèse du fait de l'épuisement d'effet du glucidoral glycémie à 2 g.; cette nouvelle association rééquilibre le malade glycémie à 1,05 g; mais au bout de 18 mois déséquilibre à nouveau à 2,15 g. le malade est alors mis à l'insoral seul avec succès puisqu'elle est à nouveau équilibrée à 1,30 g depuis 8 mois de ce traitement.

Pour ces 9 malades les résultats sont les suivants :

- 2 échecs Obs. N° 19 et 24 qui ont dû être mis à la novo-lente car jamais équilibrés au bout de 6 et 4 mois de traitement.
- 7 succès pour les Obs. N° : 25 - 26 - 28 - 29 - 31 - 32 et 35.

Sur ces 7 succès :

- 5 malades n'ont eu que de l'insoral :
  Obs. N° 26 - 28 - 29 - 31 et 35.
  soit une durée moyenne de 6 mois atteinte par 3 de ces malades.
- 2 malades ont eu une association :
  association d'insoral-diabinèse pour les Obs. N° 25 et 32 pendant respectivement 9 et 5 mois.

La durée minimum du traitement oral pour ces 7 malades est de 5 mois, la durée maximum 9 mois.

β) Le groupe des 2 malades comprend 2 hommes :
Ce sont les Obs. N° 37 et 39.
Un seul succès celui de Mr. G... 45 ans Obs. N° 39 obtenu par l'association insoral-dolipol qui équilibre depuis 2 mois ce malade avec une glycémie à 1,05 g.

Echec pour le malade de l'Obs. N° 37 qui n'a été qu'un mois à ce traitement (décédé d'infarctus du myocarde).

Donc 8 succès sur 11 dont :

- 5 par insoral seul.
- 3 par association :
  - 2 par insoral-diabinèse
  - 1 par insoral-dolipol

Les 3 échecs s'expliquent :

- pour l'Obs. N° 24 par le facteur d'obésité.
- pour l'Obs. N° 37 décès du malade, un seul mois de traitement.
- pour l'Obs. N° 19 on s'explique mal les raisons de cet échec.

c) Ce traitement a été le relais d'un traitement oral antérieur qui équilibrait le malade et qu'on a du changer pour des raisons en général d'intolérance digestive.

- soit relais des sulfamides Obs. N° 55.
- soit relais d'une association :

  passage de l'association insoral-diabinèse à l'insoral Obs. N° 56.

N°	NOM	SEXE	AGE	PRECEDENT Tt		GLYCEMIE		NOUVEAU Tt	GLYCEMIE		DUREE	AYANT DU ETRE MIS A L'INSULINE
				Tt	Durée	Equilibre	Déséquilibre		Equilibre	Déséquilibre		
19	E	F	59	Glucophage	13 m	1,45	2,50	Insoral	1,60	2,05	6 m	N L
24	S	F	36	Glucophage	2 m	1,50	1,80	Insoral + Glucophage	1,45	1,95	4 m	N L
								Glucophage + Diaperos	1,50	2,60	1 m	
25	L	F	37	Glucophage +Diabinèse	8 m	1,56	1,78	Insoral + Diabinèse	1,40		9 m	Non
26	L	F	56	Dolipol	14 m	1,16	2,30	Insoral	1,28		6 m	Non
28	S	F	69	Glucophage	10 m	1,30	1,89	Insoral	1,30		5 m	Non
29	T	F	44	Glucidoral +Diabinèse	18 m	1,05	2,15	Insoral	1,30		8 m	Non
31	C	H	63	Glucophage +Diabinèse	34 m	0,83	2,16	Insoral	1,30		5 m	Non
32	B	H	60	Glucophage	42 m	0,85	2,15	Insoral + Diabinèse	1,30		5 m	Non
35	G	H	70	Glucophage +Diabinèse	5 m	1,30	1,75	Insoral	1,30		7 m	Non
37	L	H	60	Glucophage +Diabinèse	4 m	1,30	1,84	Insoral +	1,50	2,16	1 m	DCD
39	G	H	45					Insoral + Dolipol	1,05		2 m	Non
55	L	F	35	Dolipol	29 m	0,85	2	Insoral	1,30		5 m	Non
56	D	H	55	Insoral + Diabinèse	2 m	1,30	1,80	Insoral	1,80		6 m	Non
57	Q	H	52	Glucophage +Diabinèse	23 m	0,75	1,80	Insoral	0,90		7 m	Non

passage de l'association glucophage-diabinèse à l'insoral Obs. N° 57.

2 succès sur 3 N° 55 et 57 pendant une durée de 5 et 7 mois respectivement.

A l'échec du N° 56 Mr. D. âgé de 55 ans on ne trouve pas d'explication.

III - TRAITEMENT INSULINIQUE ASSOCIE AU D B I - I R

Il s'agit ici de diabètes instables essentiellement pour lesquels on a essayé d'obtenir un équilibre par association d'insoral au traitement d'insuline.

1) - 2 malades ont été mis d'emblée à cette association : novolente + D B I - I R.

Il s'agit des Obs. N° 17 et 23.

- Obs. N° 17 : Mme M... 68 ans a bénéficié toutefois de 107 mois de traitement oral soit pas tout à fait 9 années, avant d'être mise à ce traitement qui l'équilibre, glycémie à 0,85 g depuis un mois.
- Obs. N° 23 : Mr. N... 62 ans a bénéficié de 95 mois de traitement oral soit pas tout à fait 8 ans, avant d'être mis à ce traitement qui l'équilibre depuis 7 mois à 1,30 g.

Donc 2 succès.

2) - Pour les 14 autres malades :

a) 12 malades avaient eu de l'insuline quand on l'a associée au D B I - I R

- 9 hommes Obs. N° 8, 16, 21, 36 ; 58 ; 59, 60 ; 61 et 62.
- 3 femmes Obs. N° 14, 20 et 63.

L'observation N° 62, illustre bien ce groupe de malades :

- Monsieur M..., âgé de 44 ans, présente un diabète ancien puisque découvert depuis 18 ans. Ce malade a été traité pendant 11 ans, de 1947 à 1958 par de l'INSULINE ORDINAIRE; durant cette période ses glycémies ont oscillé entre 1,61 g minimum et 3,35 g maximum. Il s'agit d'un diabète instable s'accompagnant d'une glycosurie persistante et d'une acétonurie intermittente.

Aussi on décide l'emploi de la NOVO LENTE dans l'espérance d'une meilleure stabilité. Le malade est mis à 60 U. de NOVO-LENTE en 1 seule injection, après une période d'amélioration transitoire : glycémie aux alentours de 1 gramme, l'instabilité se manifeste à nouveau par une majoration des chiffres de la glycosurie et apparition d'acétonurie allant de 0,04 à 0,09 g pour laquelle de petites doses d'INSULINE ORDINAIRE sont prescrites en supplément.

Au bout de 82 mois de ce traitement l'instabilité est manifeste : glycémie allant de 1,68 g à 2,70 g, elle semble être en rapport avec une prise de poids de 6 kgs en presque 7 ans, malgré le régime restrictif en hydrates de carbone.

Le malade est alors hospitalisé pour un essai de traitement associé NOVO LENTE et INSORAL. Le bilan à l'entrée révèle une glycémie à 3,60 g, une glycosurie à 91 g et une acétonurie positive ++.

A l'injection unique de 60 U. plus 2 cp. d'INSORAL on

préfèrera rapidement 2 injections : 1 de 40 U. le matin, 1 de 20 U. le soir avec 1 cp d'INSORAL matin et soir.

Au bout de 10 jours on obtient les chiffres suivants : glycémie 1,20 g, glycosurie 1,50 g, acétonurie négative.

Le malade sort donc équilibré mais cet équilibre devait être de courte durée, 1 mois plus tard glycémie à 2,25 g.

Sur ces 12 malades : 8 succès.

Le succès d'ailleurs est indépendant du type de traitement antérieur puisque :

- 4 de ces malades, Obs. N° 59 - 60 - 61 - 63, avaient été traités uniquement par de l'INSULINE.
- les 4 autres, Obs. N° 8 - 20 - 21 - 36, avaient été mis à l'INSULINE après l'épuisement d'effet du traitement oral.

Sur ces 8 malades, ce traitement a permis de façon nette pour 3 malades une réduction des doses d'INSULINE :

- dans l'Obs. N° 59, passage de 60 U de N.P.H., à 40 U. de NOVO LENTE plus 2 comprimés d'INSORAL.
- dans l'Obs. N° 61, passage de 60 U. de NOVO LENTE à 40 U. plus 3 comprimés d'INSORAL.
- dans l'Obs. N° 63, passage de 50 U. de NOVO LENTE à 35 U. plus 2 comprimés d'INSORAL.

Pour les 4 échecs, le type de traitement antérieur là encore ne semble pas avoir influé, puisque 2 de ces malades, Obs. N° 58 et 62, n'avaient eu que de l'INSULINE et les 2 autres malades, Obs. N° 14 et 16 avaient été mis à l'INSULINE après l'épuisement d'effet du traitement oral.

- le malade de l'Obs. N° 16 présente une tendance à l'obésité.
- le malade de l'Obs. N° 62 présente une hérédité diabétique par son père.
- quant aux malades des Obs. N° 14 et 58, il n'a pas été relevé de causes évidentes d'échec.

b) 2 autres malades avaient déjà un traitement mixte :

- dans l'Obs. N° 3, Monsieur R..., 38 ans, était à l'association NOVO LENTE plus GLUCIDORAL qui l'équilibrait à 1,08 g pendant 14 mois, puis déséquilibre à 2,32 g.
- dans l'Obs. N° 18, Monsieur D..., 62 ans, était à l'association NOVO LENTE plus GLUCOPHAGE qui l'équilibrait à 0,90 pendant 15 mois, au bout desquels est survenu un déséquilibre à 2,68 g.

Le passage pour ces 2 malades à l'association INSULINE plus D B I - I R a été un succès, en effet, le malade de l'Obs. N° 3 est équilibré à 1,02 g depuis 4 mois, celui de l'Obs. N° 18 à 1,30 g depuis 3 mois.

La tolérance de ce médicament est excellente dans l'ensemble ; en particulier sur le plan digestif on n'a pas relevé d'intolérance gastrique absolue nécessitant un arrêt ou un changement de traitement; toutefois, plusieurs malades ont signalé des troubles dyspeptiques à type de brûlures (4 malades), 2 autres ont signalé avoir une saveur métallique.

N°	NOM	SEXE	AGE	PRECEDENT Tt		GLYCEMIE		NOUVEAU Tt	GLYCEMIE		DUREE
				Tt	Durée	Equilibre	Déséquilibre		Equilibre	Déséquilibre	
17	M	F	68	Glucophage +Isodiane	6 m	1,30	2,15	NL + Insoral	0,85		1 m
23	N	H	62	Glucophage +Diabinèse	27 m	1,11	2,02	"	1,30		7 m
8	A	H	39	N.L.	103 m	1,95	2,41	"	1,45		15 j
16	T	H	60	N.L.	50 m	1,70	2,18	"	1,86	2	3 m
21	G	H	61	N.L.	24 m	1,95	2,39	"	1,70		7 m
36	P	H	44	N.L.	21 m	1,96	2,37	"	1,68		21 j
58	B	H	35	N.L.	6 m	1,49	2,45	"	2,30	2,60	3 m
59	H	H	44	N.P.H.	60 m	1,30	3,05	"	1,26		10 m
60	L	H	52	I.P.Z.	6 m	1,70	2,65	IPZ + Insoral	1,18		1 m
61	G	H	28	N.L.	98 m	1,90	3,44	NL + Insoral	1		6 m
62	M	H	44	N.L.	83 m	1,68	2,70	"	2,25	2,70	7 m
14	M	F	59	N.L.	46 m	1,45	2,82	"	2	2,33	6 m
20	M	F	60	N.L.	17 m	1,29	2,99	"	1,03		7 m
63	L	F	62	N.L.	15 j	0,86	2,23	"	0,90		15 j
3	R	H	38	N.L. + Glucidoral	14 m	1,08	2,32	"	1,02		4 m
18	D	H	62	N.L. + Glucophage	15 m	0,90	2,68	"	1,30		4 m

Pour ce qui suit on se reportera au tableau à la fin de ce paragraphe.

Sur 28 malades traités uniquement par voie orale on a eu 18 succès, soit 63 %.

- 12 de ces malades ont été traités uniquement par l'INSORAL.
- 6 ont été traités par une association :
  - INSORAL + DIABINESE : 5 fois
  - INSORAL + DOLIPOL : 1 fois.

D'après ces résultats nous estimons comme LARCAN (8) que l'association D B I - I R + SULFAMIDES est susceptible d'étendre à des diabétiques de plus en plus nombreux le bénéfice d'un traitement oral efficace.

Sur 16 malades traités par l'association INSULINE plus INSORAL on a eu 12 succès, soit 74 %. Ce qui est remarquable car il s'agissait en majorité de diabétiques instables.

Soit en conclusion de ce chapitre :

- Prédiabète	6 malades	2 succès	4 échecs
- Diabète vierge de Tt	4 malades	3 succès	1 échec
- Diabète jamais équilibré	4 malades	3 succès	1 échec
- Diabète depuis épuis. d'effet sulf.	9 malades	7 succès	2 échecs
- Diabète après épuis. d'effet biguanides	2 malades	1 succès	1 échec
- Relai d'un Tt ant.	3 malades	2 succès	1 échec
- N L + INSORAL d'emblée	2 malades	2 succès	0
- Après INSULINE	12 malades	8 succès	4 échecs
- Après Tt mixte	2 malades	2 succès	0
	44 malades	30 succès	14 échecs

soit 70 % de succès

En conclusion de ce chapitre, voici le résumé des résultats du traitement concernant ces 44 malades :

- PREDIABETE : 6 malades :

  Dans l'ensemble c'est un échec, car la surface du triangle d'hyperglycémie provoquée reste forte même si la glycémie de départ et la flèche d'hyperglycémie sont moins hautes.

  2 succès, mais pour l'un il s'agit de diabète découvert au décours d'une pancréatite; l'autre amélioré pendant quelques mois semble échapper au traitement.

Le régime ne permet pas la normalisation de l'hyperglycémie provoquée ou seulement de façon temporaire. Et l'emploi des biguanides, en particulier du D B I - I R dans ces diabètes frustes biologiques ne semble pas confirmer l'espoir né de l'hypothèse avancée par STERNE (9) concernant l'action des biguanides au niveau des liaisons anormales des globulines avec L'INSULINE dont on sait l'importance dans la pathogénie du diabète.

- DIABETE CONFIRME : 22 malades :
  - 4 malades vierges de traitement, 3 succès et 1 échec que l'on s'explique mal.
  - 18 malades déjà traités et non équilibrés :
    - 4 n'avaient jamais été équilibrés : 3 succès.
    - chez 9 malades il s'agissait de l'épuisement d'effet des sulfamides : 7 succès.

- chez 2 malades il s'agissait de l'épuisement d'effet des biguanides : 1 succès.
- chez 3 malades il s'agissait d'une intolérance digestive à un autre traitement oral : 3 succès.

Au total 14 succès sur 18 malades soumis au D B I - I R, ce qui est favorable car il ne s'agissait pas de n'importe quels diabétiques mais de malades pour lesquels s'était déjà posé des problèmes de traitement oral, et que nous avons vu notamment lors des chapitres épuisement d'effet des sulfamides et des biguanides.

Comme facteurs d'échec nous avons relevé :

- pour l'Obs. N° 54, il s'agissait d'un échec prévisible : la malade voulant poursuivre un traitement oral alors qu'elle présentait une glycémie variable avec une acétonurie.
- pour l'Obs. N° 24, ce malade présentait une obésité.
- pour l'Obs. N° 37, malade décédé d'un infarctus du myocarde.
- pour l'Obs. N° 19, pas d'explication.

ASSOCIATION INSULINE-PHENFORMINE : 16 malades

- 2 malades mis d'emblée à cette association : 2 succès.
- 12 malades considérés comme diabétiques instables : 8 succès, c'est-à-dire que la glycémie a été stabilisée et 3 malades chez lesquels on a pu réduire les doses d'INSULINE.
- 2 malades déjà traités par un traitement mixte qui s'étaient déséquilibrés et qui ont été rééquilibrés.

Au total, 10 succès sur 14 malades, toutefois les causes d'échec apparaissent mal chez les 4 insuccès sur 16.

Soit sur 44 malades : 30 succès et 14 échecs, soit 67 % de succès, ce qui est assez éloquent en faveur de ce biguanide : le D B I - I R ou PhENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD ou PHENFORMINE, car rappelons-le il s'agissait pas de n'importe quels diabétiques, mais de malades pour lesquels s'était déjà posé des problèmes de traitement oral et que nous avons vu notamment lors des chapitres d'épuisement d'effet des sulfamides et des biguanides, ou de diabétiques pour qui le traitement insulinique seul n'apportait pas de satisfactions jusque là.

C O N C L U S I O N

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

La première partie de cette thèse concerne l'épuisement d'effet du traitement oral chez les diabétiques. Il s'agit de malades initialement équilibrés par un traitement de sulfamides (35 observations) ou de biguanides (5 observations), mais qui après une période plus ou moins longue se sont déséquilibrés.

Il n'y a pas eu de différence majeure entre la durée moyenne de l'équilibre obtenu par le traitement oral chez les malades recevant des biguanides comparativement à ceux recevant des sulfamides : respectivement 27 mois et 29 mois.

Comme il fallait s'y attendre l'épuisement de l'efficacité du traitement oral sulfamidé dépend de l'âge du malade lors de la survenue du diabète. Sept des huit malades chez qui le diabète est survenu avant la cinquantaine n'ont pas atteint la durée moyenne d'équilibre de 29 mois. L'existence d'une obésité a été également un facteur d'échec.

Ces malades, chez qui le traitement oral avait apparemment épuisé son effet, devaient en toute logique commencer un traitement à l'INSULINE. Nous avons voulu voir si une association de sulfamides et de biguanides était capable de rééquilibrer ces malades, et ce pendant combien de temps.

Sur 35 malades traités initialement par les sulfamides, 27 ont bénéficié d'une association sulfamide-biguanide lors de

l'épuisement d'effet des sulfamides, et 21 de ces 27 malades ont vu doubler approximativement la durée d'efficacité de leur traitement oral : 32 mois par le traitement associé s'ajoutant à 33 mois d'équilibre antérieur par les sulfamides seuls. Dans cette série de traitements relais, nous n'avons pas trouvé de facteur d'échec probant si ce n'est l'hérédité diabétique.

Nous avons remarqué que l'association sulfamide-biguanide après échec du traitement oral sulfamidé (durée d'équilibre 32 mois) donne un meilleur résultat que l'association biguanide-sulfamide d'emblée (durée d'équilibre 21 mois) mais cet écart des durées d'équilibre nous semble être le seul fait de l'âge (malades plus jeunes dans cette deuxième série). Toutefois rappelons le nombre restreint de notre expérimentation sur les associations biguanides-sulfamides d'emblée.

La seconde partie de cette thèse étudie les résultats du traitement par le D B I - I R, ou PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD, encore appelé PHENFORMINE. Elle concerne 44 malades qui ont été répartis en plusieurs catégories :

I - PREDIABETE : 6 malades

Dans l'ensemble le traitement est un échec, car la surface du triangle d'hyperglycémie provoquée reste anormale même si la glycémie de départ et la flèche d'hyperglycémie sont moins hautes. Nous n'avons noté que 2 succès francs : le premier concerne un prédiabète découvert au décours d'une pancréatite. La nor-

malisation dans le second cas n'a été que transitoire pendant quelques mois malgré la poursuite du traitement. Il faut noter qu'aucun de ces cas de prédiabète ne concernait des obèses mais des sujets maigres.

II - DIABETE CONFIRME : 22 malades

Chez 4 malades, le diabète venait d'être découvert et n'avait jamais été traité. Nous avons noté 3 succès et 1 échec que l'on s'explique mal.

18 autres malades avaient déjà été traités mais n'étaient pas équilibrés :

- 4 ne l'avaient jamais été : 3 succès.
- chez 9 autres, il s'agissait de l'épuisement d'effet des sulfamides : 7 succès.
- chez 2 malades, il s'agissait de l'épuisement d'effet des biguanides : 1 succès.
- chez 3 malades, il s'agissait d'une intolérance à un autre traitement oral : 3 succès.

Au total nous avons réuni 14 succès sur 18 malades.

III - ASSOCIATION INSULINE-PHENFORMINE : 16 malades

- 2 malades mis d'emblée à cette association ont été bien équilibrés.

- 12 malades présentaient un diabète instable. L'adjonction de PHENFORMINE au traitement a permis dans 8 cas de stabiliser la glycémie, et chez 3 malades les doses d'INSULINE ont pu être réduites.

- Les 2 derniers malades recevaient déjà de l'INSULINE associée à un traitement oral (sulfamides ou biguanides) et s'étaient déséquilibrés. Le remplacement de ce traitement oral par la PHENFORMINE a permis de la rééquilibrer.

On note donc 12 succès sur les 16 malades de cette série. Cependant les causes d'échec chez 4 malades apparaissent mal. En particulier la rééquilibration peut être de courte durée et ce sans cause apparente.

Au total, chez 44 malades nous avons observé 30 succès et 14 échecs. Le pourcentage de 67 % de succès est assez éloquent en faveur de ce biguanide : le D B I - I R ou PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD ou PHENFORMINE, car rappelons-le il ne s'agissait pas en règle de diabétiques tout venant, mais de malades pour lesquels se posaient des problèmes particuliers de traitement en rapport avec l'épuisement d'effet des sulfamides ou des biguanides ou de diabètes instables.

VU, le Président de Thèse,
M. le Professeur DOMART

VU, le Doyen,
M. le Professeur BROUET

VU, le Recteur,
J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

1 - Valeur du CHLORPROPAMIDE dans le traitement du diabète.
MICHON & Coll. - THERAPIE 1960-15 - 333-40.

2 - An evaluation of long term CHLORPROPAMIDE therapy.
BENNER & Coll. - J.A.M.A. 1965-193 - 763 - 766.

3 - Long term use of CHLORPROPAMIDE in diabetes.
AMEZCUA & Coll. - J.A.M.A. 1965-193 - 759 - 62.

4 - Association ARYLSULFAMIDE et BIGUANIDE.
BOULET - MIROUZE - SCHMOUKER - Presse Méd. 1960-55-2123-26.

5 - Intérêt du CHLORPROPAMIDE seul ou en association avec les biguanides dans le traitement des diabètes sucrés.
PLAUCHU - Journ. Méd. de LYON 1963-1-2-12.

6 - Oral treatment of diabetes mellitus.
BEASER - J.A.M.A. 1964-187 - 887 - 93.

7 - Le risque diabétique.
DEUIL - LAURENT - MAGDELAINE - Presse Méd. 1962-70 - 1879 - 82.

8 - Etude clinique de la PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE INSTANTANEE RETARD dans le traitement du diabète.
LARCAN - HURIET - Diabète 1964 - 285 - 87.

9 - Mécanisme d'action des BIGUANIDES antidiabétiques.
STERNE - Presse Méd. 1964 - 72 - 17 - 19.

10 - Long term observations on oral HYPOGLYCEMIC agents in diabetes. The effect of CARBUTAMIDE et TOLBUTAMIDE.
BERNARD - Diabète 1965 - 14 - 59 - 70.

11 - Oral therapy for diabetes mellitus.
WILLIAMS - J.A.M.A. 1965 - 193 - 763 - 66.

12 - Les limites de l'association SULFAMIDE-BIGUANIDE dans le traitement du diabète sucré.
DEUIL - MAGDELAINE - TARTINVILLE - Presse Méd. 1961 - 69 - 1324 - 26.

13 - Etat actuel des BIGUANIDES antidiabétiques.
PERRAULT et KLOTZ - Revue du Praticien 1964 - 33 - 4203 - 07.

14 - Métabolisme et action physiopathologique des BIGUANIDES.
Journées annuelles de Diabétologie de l'HOTEL DIEU 1964.

15 - Traitement du diabète sucré par le N N DIMETHYL-BIGUANIDE.
AZERAD et LUBETZKI - Presse Méd. 1959 - 67 - 765.

16 - Combines METFORMIN-CHLORPROPAMIDE therapy in 108 diabetic Sulphonylurea failures.
CLARKE - DUNCAN - LANCET 1965 - 1 - 1248-51.

17 - Clinical trials or a BIGUANIDE-TOLBUTAMIDE combination.-
TEDELBAUN et Coll. - DIABETE 1965 - 13 - 25 - 31.

18 - 2 ans de traitement du diabète sucré par le PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE RETARD.
DEUIL - CREMER - DELOUX - DIABETE 1964 - 8 - 277 - 83.

19 - Clinical et metabolic effects of PHENYL ETHYL BIGUANIDE.
BERGEN et NORTON - DIABETE 1950 - 9 - 183.

20 - PHENYL-ETHYL-BIGUANIDE comparative study of tablets et timed desintegration capsules.
RADDING - ZIMMERMAN - METABOLISM 1961 - 10 - 238.

21 - The PHENFORMIN timed desintegration capsule (D B I - I R) in the management of previously treated diabetic patients.
WELLER - DONESA - LINDER - METABOLISM 1962 - 11 - 1134.

22 - Reduction by PHENFORMIN of excessive INSULINE levels after glucose loading in obese et diabetic subjects.
GROSKY et Coll. - METABOLISM 1963 - 12 - 278 - 86.

23 - DIABETE instable de l'adulte.
UHRY - Presse Méd. 1962 - 70 - 968.

-:-:-:-:-